

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 43 26 917 C 1

21 Aktenzeichen: P 43 26 917.6-44
22 Anmeldetag: 11. 8. 93
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 23. 2. 95

51 Int. Cl.⁶:
C07 C 67/343
C 07 C 67/62
C 07 C 69/74
C 07 B 37/10
// C07C 69/38, A01N
53/00

AKI

DE 43 26 917 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Hüls AG, 45772 Marl, DE

72 Erfinder:
Steffen, Klaus-Dieter, Dr., 53773 Hennef, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
HEISZMANN, J.: u.a. Synthesis Communi- cartions
(1987) S. 738;

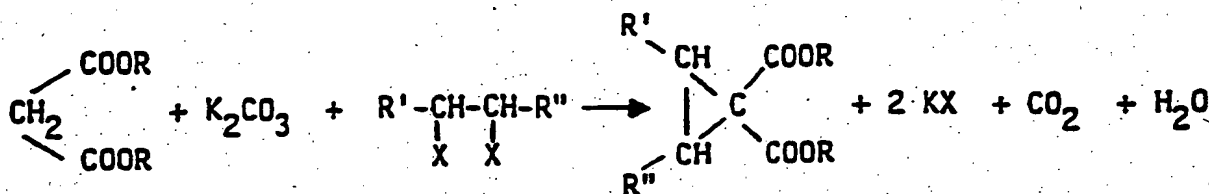
54 Verfahren zur Herstellung von Cyclopropan-1,1-dicarbonsäureestern

57 Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dialkylester aus Dialkyl-
malonat und einer 1,2-Dihalogenverbindung mit Pottasche
können aus einer Dichlorverbindung und feinteiliger Potta-
sche sowie azeotroper Entfernung des Reaktionswassers mit
hoher Ausbeute erhalten werden.

DE 43 26 917 C 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist in V rfahren zur Herstellung von Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure stern aus Dialkylmalonat, 1,2-Dihalogenverbindungen, Pottasche in Dimethylformamid bzw. Dimethylac tamid nach der Reaktionsgleichung:



R = Alkyl C₁ bis C₄

R', R'' = gleich oder verschieden, H, CH₃, C₂H₅ oder Cl

X = Cl, Br, J

dadurch, daß man

a) 1,2-Dichlorverbindungen einsetzt,

b) Pottasche mit Feinkornanteilen unter 0,1 mm von gleich oder mehr als 85%, unter 0,05 mm von gleich oder mehr als 70% verwendet,

c) während der Reaktion das Reaktionswasser azeotrop abdestilliert,

d) die Reaktionstemperatur auf 90 bis 160° C bringt und

e) das Mol-Verhältnis von Dialkylmalonat zu 1,2-Dichlorverbindung zu Pottasche = 1 : (2,5 bis 3,5) : (1,0 bis 1,4) wählt.

Neu sind u. a. die Cyclopropan-1,1-dicarbonsäureester mit Isopropanol und n-Butanol sowie 1,1-Dicarbmethoxi-2-methylcyclopropan.

Die Cycloalkylierung von Dimethylmalonat mit 1,2-Dibromethan in K₂CO₃/Dimethylformamid wird von D. A. White, Synthetic Communications 7/8 (1977), 559 beschrieben. Bezogen auf 1 Mol Dimethylmalonat werden 4 Mol Dibromethan, 2,4 Mol Pottasche in 1,2,1 DMF eingesetzt und in 22 Std. zur Reaktion gebracht, wobei Cyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (CDM) in 73%iger Ausbeute erhalten wird.

Dies sind Daten einer schlechten Raum-Zeit-Ausbeute, die einer Übertragung in den technischen Maßstab im Wege stehen. Ein weiteres Ziel muß sein, die Bromverbindung durch u. a. 1,2-Dichlorethan zu ersetzen. Dichloride sind jedoch wenig reaktiv. Das Vergleichsbeispiel zeigt, daß aus 1,2-Dichlorethan CDM mit 55% d. Th., aber aus 1,2-Dibromethan mit 96,5% d. Th. entsteht. Die Entsorgung von Kaliumchlorid durch Elektrolyse ist einfach, nicht die von Kaliumbromid. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, trotzdem Dichloride zu verwenden. So benutzen J. Heizsman u. a. (Synthesis Communications 1987, S. 738) Benzol als Lösungsmittel sowie einen Phasentransfer-Katalysator und erhalten in über 20 Std. bei 80° C Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-diethylester (CDE). Lösungsmittel wie Benzol sind nicht mehr zulässig. Phasentransfer-Katalysatoren sind schwer zu entsorgen und bilden bei Zersetzung Amine.

Es wurde nun gefunden, daß

a) zur Herstellung von Cyclopropan-1,1-dicarbonsäureestern in Ausbeuten von 80 bis 85% d. Th. unter den aufgeführten Bedingungen 1,2-Dichlorethan einsetzbar ist,

b) feingemahlene oder als Staub anfallende Pottasche einen großen Effekt auf den Umsatz und die Ausbeute hat. Die Pottasche soll zu gleich oder mehr als 85% aus Kornfraktionen mit einem Durchmesser unter 0,1 mm und zu gleich oder mehr als 70% aus Kornfraktionen mit einem Durchmesser von unter 0,05 mm bestehen.

D. A. White erhielt mit kommerzieller Pottasche und 1,2-Dibromethan 73% CDM, während wir im nachfolgenden Vergleichsbeispiel mit feinteiliger Pottasche 96% erhalten.

c) Zur Beschleunigung des Umsatzes wird das bei der Reaktion entstehende Wasser azeotrop abdestilliert. Das Schleppmittel ist bevorzugt die 1,2-Dichlorverbindung selbst. Nach Kondensation bilden sich eine obere wäßrige und eine untere organische Phase, die in die Reaktion rückgeleitet wird. Andere Schleppmittel können auch verwendet werden, z. B. aliphatische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 8 C-Atomen,

d) eine weitere Beschleunigung des Umsatzes wird durch die Reaktionstemperatur von 90 bis 160° C, bevorzugt von 110 bis 130° C, erreicht. Die Reaktionszeiten zur Bildung von CDM und CDE sinken dann auf 5 bis 6 Std.

e) Zur Verbesserung der Raum-Zeit-Ausbeuten wird die Menge der Lösungsmittel Dimethylformamid bzw. Dimethylacetamid vermindert. Je Mol Malonsäureester werden bevorzugt nur 200 bis 300 ml Lösungsmittel eingesetzt. Phasentransfer-Katalysatoren sind dann überflüssig.

Die Mengen von Pottasche und 1,2-Dichlorverbindung werden vermindert. Das Mol-Verhältnis von Malonester zu 1,2-Dihalogenverbindungen zu K₂CO₃ beträgt vorzugsweise 1 : (2,5 bis 3,0) : (1,0 bis 1,4).

Alle Reaktanten können gemeinsam vorgelegt und aufgeheizt werden. Der Malonester kann auch über die Reaktionszeit zudosiert werden.

Über den Kühler wird das CO₂-Abgas abgeleitet. Spuren von entstehendem Vinylchlorid können durch eine Kühlfalle ausgefroren werden.

Der Einsatz von 1,2-Dichlorverbindung n beschränkt sich nicht auf 1,2-Dichlorethan. Auch die genannten Dichloralkane sind einsetzbar.

Die Abtrennung der Salze (KCl/K₂CO₃) kann auf zwei in den Beispielen genannte Arten erfolgen.

Die Flash-Destillate und Filtrate aus der Aufarbeitung werden destillativ getrennt. Dichlorverbindungen und Lösungsmittel werden wieder eingesetzt.

Da von den Cyclopropan-1,1-dicarbonsäureestern die Methylester am besten herzustellen sind, kann man die Ester mit Alkoholen über 3 C-Atomen durch Umesterung der Methylester mit dem Alkohol mit Umesterungskatalysatoren wie Butyltitanat in hoher Ausbeute herstellen. Die direkte Herstellung nach dem Verfahren ist auch möglich.

Cyclopropan-Verbindungen sind wichtige Zwischenprodukte für die pharmazeutische Industrie und zur Herstellung von Insektiziden.

Bei den Verbindungen Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-di-isopropylester und -di-n-butylester ist die Hydrolysegeschwindigkeit der Esterfunktion deutlich geringer als bei dem entsprechenden Methylester. Dadurch werden Selektivität und Reaktivität der Cyclopropylgruppe gegenüber Agentien (z. B. Ringöffnung zu durch Chlor substituierten Äthylmalonestern) gesteigert.

Im Gegensatz dazu trägt bei 1,1-Dicarbomethoxy-2-methylcyclopropan die Methylgruppe am Cyclopropanring zu dessen Stabilisierung bei.

Vergleichsbeispiel

Cyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (CDM) entspr. D. A. White, loc.cit.

a) In einen Glaskolben mit Rührer werden nacheinander eingefüllt: 500 ml Dimethylformamid, 66 g Dimethylmalonat (0,5 Mol), 376 g 1,2-Dibromethan (0,2 Mol) und 166 g fein gemahlenes K₂CO₃ [Feinheit: 88% unter 0,1 mm und 72% unter 0,05 mm] (1,2 Mol). Es wird 22 Std. bei Raumtemperatur, anschließend 2 Std. bei 100°C gerührt. Das KCl/K₂CO₃-Gemisch wird abfiltriert, mit DMF gewaschen und getrocknet = 234 g Salz. Das aus der Salztrocknung gewonnene Destillat wird dem Filtrat zugeschlagen. Anschließend wird der Rohansatz über eine Kolonne im Vakuum aufdestilliert. Nach Abnahme von Dibromethan und DMF destilliert CDM bei 85°C/18 mbar als wasserklare Flüssigkeit.

Ausbeute: 77,0 g (96,5% d. Th.)

Reinheit: 99%

Verwendet man K₂CO₃ mit kommerzieller Körnung werden deutlich geringere Ausbeuten erhalten.

b) Ein mit 1,2-Dichlorethan, aber sonst genau gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführter Ansatz ergab nur Ausbeuten an CDM von 55% d. Th.

Beispiel 1

Cyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (CDM)

In eine Apparatur, bestehend aus einem Mehrhalsglaskolben, Rührer, Thermometer, Kolonnenenteil mit Destillat-Phasenscheider, Abgasleitung werden eingefüllt 528 g Dimethylmalonat (4,0 Mol), 1308 g 1,2-Dichlorethan EDC (13,2 Mol, davon 100 ml in den Phasenabscheider), 1000 ml (Dimethylformamid und 664 g (4,8 Mol) fein gemahlene Pottasche [Feinheit: 88% unter 0,1 mm und 72% unter 0,05 mm]. Unter Rühren wird auf 110 bis 115°C aufgeheizt; es destilliert ein EDC/H₂O-Azeotrop über, das im Phasengefäß in eine obere, wäßrige und eine untere, zurückführende EDC-Phase getrennt wird. CO₂ entweicht über die Abgasleitung. Die Temperatur wird auf 120°C angehoben, nach 6 Std. ist die Reaktion beendet. Die Salze werden auf zwei Arten entfernt:

a) Es wird von allen Hochsiedern und den Salzen abdestilliert — zum Schluß unter Vakuum — und das Destillat über eine Kolonne destillativ aufgetrennt.

b) Die Salze werden abfiltriert, mit Dichlorethan oder Methanol gewaschen und getrocknet.

Nach Abnahme von EDC und DMF, die für Folgeansätze wieder verwertet werden, destilliert CDM bei 85°C/18 mbar.

Ausbeute: 525 g (83% d. Th.)

GC-Reinheit: > 99%

Beispiel 2

Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-diethylester (CDE)

In der gleichen Apparatur, die im Beispiel 1 beschrieben ist, werden nacheinander eingefüllt: 1000 ml DMF, 1308 g 1,2-Dichlorethan (13,2 Mol), 664 g (4,8 Mol) feinteilige Pottasche [Feinheit: 88% unter 0,1 mm und 72% unter 0,05 mm]. Es wird unter guter Rührung auf 115°C aufgeheizt, wobei die CO₂-Abspaltung und Wasserabscheidung beginnt. In 3 Std. werden weitere 320 g Diethylmalonat (2,0 Mol) aus einem Tropftrichter zudosiert. Nach 6 Std., wenn sich kein Wasser mehr abscheidet, ist die Reaktion beendet.

Anschließend wird EDC und unter Vakuum auch DMF abdestilliert. Ohne Kolonne wird dann CDE unter

gut im Vakuum von allen Salz- und Hochsieder-Rückständen abdestilliert und anschließend über eine Kolonne rektifiziert. Siedepunkt = 97°C/15 mbar.

Ausbeute: 630g (83,8% d. Th.)

GC-Reinheit: 99%

Beispiel 3

1,1-Dicarbomethoxy-2-methylcyclopropan

In der in Beispiel 1 beschriebenen Apparatur werden eingefüllt 132,1 g Dimethylmalonat (1,0 Mol), 166 g (1,2 Mol) fein gemahlene Pottasche [Feinheit: 88% unter 0,1 mm und 72% unter 0,05 mm], 339 g 1,2-Dichlorpropan (3,0 Mol) und 250 ml DMF. Es wird unter kräftiger Rührung auf 118°C aufgeheizt und im Verlauf von 15 Std. bis auf 125°C gesteigert. Unter CO₂-Entwicklung destilliert das Reaktionswasser als Azeotrop ab, wird im Phasenscheider von Dichlorpropan getrennt und dann abgelassen. Es wird von den Salzen und Hochsiedern abgeflast und das Destillat über eine Kolonne in die Fraktionen 1,2-Dichlorpropan, DMF und 1,1-Dicarbomethoxy-2-methylcyclopropan aufgetrennt. Das Produkt destilliert bei 78°C/14 mbar und wird mit H-NMR als die gesuchte Verbindung identifiziert.

Ausbeute: 79,8 g (45% d. Th.)

GC-Reinheit: 97,1%

Beispiel 4

1,1-Dicarbomethoxy-2-methylcyclopropan

Mit Diethylmalonat wurde entsprechend Beispiel 3 1,1-Dicarbomethoxy-2-methylcyclopropan hergestellt. Die Verbindung siedet bei 101°C/14 mbar und wurde ebenfalls durch H-NMR identifiziert.

Ausbeute: 85,1 g (42% d. Th.)

GC-Reinheit: 98,8%

Beispiele 5 und 6

Umesterung von Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (CDM) zu -diisopropylester (CDiP) bzw. -di-n-butylester (CDnB)

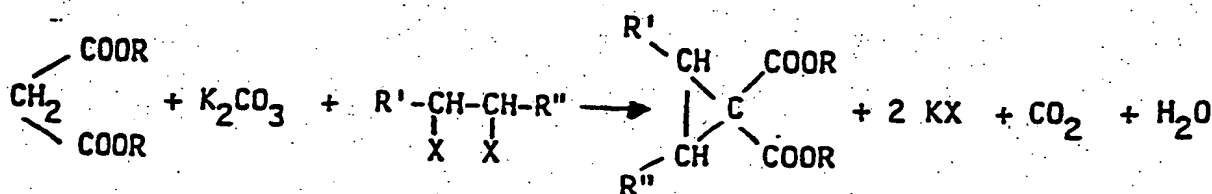
In einem 1-l-Mehralskolben, versehen mit Rührer, Thermometer, 90 cm langen Kolonne einschließlich Destillationsteile werden 316,2 g CDM (2,0 Mol), 4 g Butyltitanat und 8,0 Mol Isopropanol (481 g) bzw. n-Butanol (593 g) eingefüllt. Es wird unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis sich im Kopf die Siedetemperatur von Methanol (65°C) eingestellt hat, dann wird mit gutem Rücklauf das gesamte Methanol abdestilliert. Bei CDiP war die Methanol-Abdestillation nach ca. 7 Std., bei CDnB bereits nach 3 Std., beendet. Dann wurde unter Wasserstrahlvakuum zuerst der überschüssige Alkohol, dann unter Ölpumpenvakuum das Zielprodukt überdestilliert.

	Siedep. (°C)	Ausw. (g)	Ausb. (%)	GC-Reinheit (%)
CDiP	103°C / 15 mbar 63°C / 0,8 mbar	390,5	91,2	99,2
CDnB	105°C / 0,8 mbar	451,5	93,2	98,9

Die Verbindungen wurden durch Massenspektren und 1-H- sowie 13-C-NMR-Spektren identifiziert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Cyclopropan-1,1-dicarbonsäuredialkylestern aus Dialkylmalonat, 1,2-Dihalogenverbindungen, Pottasche mit Dimethylformamid oder Dimethylacetamid als Lösungsmittel nach der Reaktionsgleichung



R = Alkyl C₁ bis C₄

R', R'' = gleich oder verschieden, H, CH₃, C₂H₅ oder Cl

X = Cl, Br, J

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) 1,2-Dichlorverbindungen einsetzt,

b) Pottasche mit Feinkornanteilen unter 0,1 mm von gleich oder mehr als 85%, unter 0,05 mm von gleich oder mehr als 70% verwendet,

c) während der Reaktion das Reaktionswasser azeotrop abdestilliert,

d) die Reaktionstemperatur auf 90 bis 160°C bringt und

e) das Mol-Verhältnis von Dialkylmalonat zu 1,2-Dichlorverbindung zu Pottasche = 1 : (2,5 bis 3,5) : (1,0 bis 1,4) wählt.

2. Die neuen Verbindungen:

Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-di-n-butylester

Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-di-isopropylester

1,1-Dicarbomethoxy-2-methylcyclopropan